УДК 577.352.4:616.379-008.64
DOI: 10.29296/25877313-2018-02-06
© Коллектив авторов, 2018

ДЕЙСТВИЕ ДИТЕРПЕНОИДА САЛЬВИФОЛИНА НА СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПОРЫ СЕРДЦА КРЫС С АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ

М.И. Асраров
д.б.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной биофизики,
Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз (г. Ташкент, Узбекистан)
E- mail: asrarov54@mail.ru
А.В.Шкинев
к.б.н., ст. науч. сотрудник, Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз (г. Ташкент, Узбекистан)
М.К. Позилов
мл. науч. сотрудник, Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз (г. Ташкент, Узбекистан)
E-mail: mamurjon2281@mail.ru
Н.А. Эргашев
к.б.н., ст. науч. сотрудник, Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз (г. Ташкент, Узбекистан)
E-mail: nurali7973@mail.ru
К.А. Эшбакова
к.х.н., ст. науч. сотрудник, Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз (г. Ташкент, Узбекистан)

Исследовано действие дитерпеноида сальвифолина на состояние митохондриальной поры сердца крыс с аллоксан-индуцированным диабетом. Показано, что в условиях аллоксан-индуцированного диабета пора, изменяющая проницаемость мембраны митохондрий (mPTP) сердца крысы, переходит в состояние высокой проводимости по сравнению с таковой контрольных животных, что может являться одним из механизмов развития диабетической кардиомиопатии. Сальвифолин, взаимодействуя с mPTP, переводит её в более закрытое состояние и таким образом корригирует функциональные нарушения митохондрий, вызванные экспериментальным диабетом.

Ключевые слова: *аллоксан-индуцированный диабет, митохондрии, mPTP, сальвифолин.*

Для цитирования: Асраров М.И., Шкинев А.В., Позилов М.К., Эргашев Н.А., Эшбакова К.А. Действие дитерпеноида сальвифолина на состояние митохондриальной поры сердца крыс с аллоксан-индуцированным диабетом. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(2):44–48. **DOI: 10.29296/25877313-2018-02-06**

Развивающаяся при диабете кардиомиопатия приводит к нарушению функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности [4]. При этом нарушается энергообеспечение клеток, в первую очередь, за счет разобщения окислительного фосфорилирования, а также неконтролируемой продукции активных форм кислорода (АФК) и инициации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 2]. Развитие этих процессов приводит к изменению функции ионных каналов, Ca^{2+}-зависимой mPTP и других систем митохондрий, обеспечивающих ионный гомеостаз и реализацию клеточных функций.

Нарушения физиологического состояния мембран митохондрий (mPTP) и регуляции Ca^{2+} гомеостаза митохондрий рассматривают, с одной стороны, как возможный механизм развития некоторых патологий организма; с другой стороны, и mPTP, и Ca^{2+} гомеостаз, тесно взаимосвязанные между собой, представляются перспективными мишенями для кардиопротекции [8, 10, 11]. Так, перегрузка матрикса митохондрий ионами Ca^{2+} приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, увеличению образования АФК и активации эндогенных фосфолипаз, переходу mPTP в открытое состояние высокой проводимости, при этом из матрикса митохондрий высвобождается цитохром *c* и инициируется апоптоз и некроз [13]. При открытии mPTP высокой проводимости из матрикса выходят нуклеотиды, окисление НАД-зависимых субстратов ингибируется и митохондрии набухают. Переход mPTP в открытое состояние может вызываться прооксидантами, свободными радикалами, жирными кислотами, а также снижением мембранного потенциала, часто расцениваемым как индикатор клеточной гибели. Было показано, что ингибирование mPTP фармакологическими агентами при реперфузии снижает риск инфаркта миокарда, что делает mPTP наиболее вероятным кандидатом на роль триггера реперфузионных по-

вреждений, связанных с клеточной смертью, а также многообещающей фармакологической мишенью для кардиопротекции [10]. В связи с этим остается актуальным поиск новых биологически активных соединений природного происхождения, взаимодействующих с mPTP и реализующих гипогликемические и/или кардиопротекторные эффекты при митохондриальной дисфункции.

Клеродановый дитерпеноид сальвифолин (выделенный из блошницы шалфейлистной, *Pulicaria salviifolia*), обладая гипогликемическим эффектом, нормализует метаболические процессы организма при экспериментальном диабете (ЭД) [5, 9]. Однако влияние сальвифолина на функции митохондрий при этом не исследовано. Структурная формула сальвифолина ($C_{20}H_{28}O_4$) представлена на рис. 1.

Цель работы – изучение влияния сальвифолина на состояние mPTP сердца интактных животных и крыс с аллоксан-индуцированным диабетом в опытах *in vitro* и *in vivo*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на беспородных белых крысах массой 180–200 г. В *in vivo* экспериментах животных разделили на четыре группы: I группа – интактные; II группа – ЭД (аллоксан-индуцированный диабет); III группа – ЭД + инсулин; IV группа – ЭД + сальвифолин. Животным контрольной группы после суточного голодания вводили внутрибрюшинно по 0,2 мл физ. раствора. Животным остальных групп, также после суточного голодания, однократно вводили внутрибрюшинно аллоксан по 150 мг/кг массы тела. Через 11–12 дней, когда уровень глюкозы в крови животных достигал 11 ммоль/л, в течение восьми дней животным II группы вводили 0,2 мл физ. раствора, III и IV групп – инсулин и сальвифолин (по 0,5 ед/кг и 3,5 мг/кг массы тела соответственно).

Уровень глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом с помощью набора «Glucose – enzymatic-colorimetric test» («Cypress diagnostic», Бельгия). *In vitro* эксперименты проводили с изолированными митохондриями сердца интактных животных и крыс с моделью диабета. Митохондрии сердца крыс выделяли методом дифференциального центрифугирования [3]. Содержание митохондриального белка определяли по методу Лоури в модификации Петерсона.

Состояние митохондриальной PTP, т.е. Ca^{2+}-зависимое набухание митохондрий, регистрировали по изменению светорассеяния суспензии митохондрий (0,3–0,4 мг белка/мл) при 540 нм [12] в условиях *in vitro*. Полученные фотометрические данные обозначали знаком ΔE_{540}, отражающим разность между показателями контроля и опыта. Водный раствор сальвифолина в обозначенных на рис. 2 и 3 количествах вносили в кювету фотометра сразу после митохондрий.

При обработке полученных данных использовали компьютерные программы Origin 6.1 («OriginLab Corporation», США). Величину $p<0,05$ рассматривали как показатель достоверных различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 приведены результаты изучения влияния сальвифолина на состояние mPTP сердца здоровых и крыс с аллоксан-индуцированным диабетом окисляющих сукцинат.

Условия опыта (на рис. 2–4), среда инкубации (мМ): сахароза – 200, KH_2PO_4 – 1, сукцинат – 5, Ca^{2+}-ЭГТА-буфер – 0,02, Hepes – 20, трис-HCl – 20, ротенон – 0,002 мкг/мл, олигомицин – 1 мкг/мл, pH=7,2; добавки: Ca^{2+} – 10 мкМ, ЦсА – 10 мкМ, сальвифолин – 60 мкМ. В этих условиях (в присут-

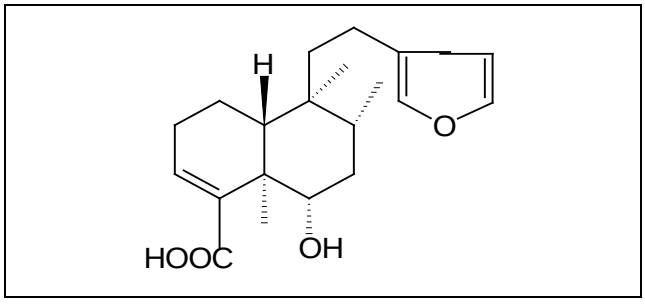

Рис. 1. Структурная формула сальвифолина

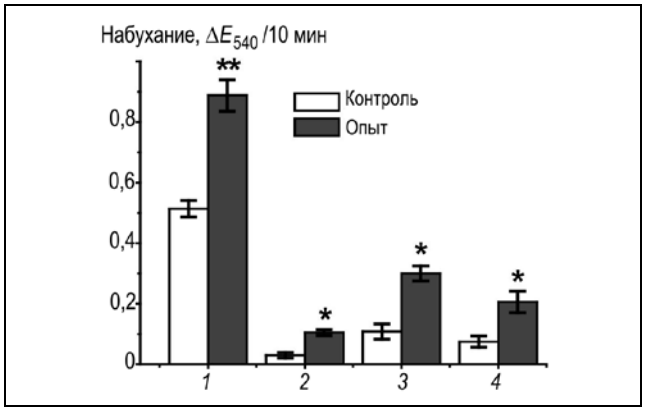

Рис. 2. Действие сальвифолина на Ca^{2+}-зависимое набухание митохондрий сердца интактных (контроль) и крыс с аллоксан-индуцированным диабетом (опыт): *1* – Ca^{2+}; *2* – Ca^{2+} +ЦсА; *3* – Ca^{2+} + сальвифолин; *4* – Ca^{2+} + сальвифолин + ЦсА; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; $n = 6$

ствии Ca^{2+}-ЭГТА буфера) набухание митохондрий рассматривают как открытие mPTP. Действительно, в присутствии 10 мкМ Ca^{2+} регистрируется высокоамплитудное набухание митохондрий сердца и интактных животных, и животных с моделью ЭД. При этом добавление Ca^{2+} к суспензии митохондрий сердца животных с ЭД вызывало 1,7-кратное увеличение набухания по сравнению с таковым митохондрий сердца крыс контрольной группы, что свидетельствует о дисфункции mPTP при ЭД. Специфический ингибитор mPTP циклоспорин А (ЦсА) [6, 7], используемый в качестве препарата сравнения при характеристике новых модуляторов состояния mPTP [14], в концентрации 10 мкМ ингибирует Ca^{2+}-индуцированное набухание митохондрий сердца контрольных животных и животных с ЭД на 94±2,8 и 88±2,2% соответственно (рис. 2, *2*). Исследуемый дитерпеноид оказал на mPTP *in vitro* действие, аналогичное ЦсА. Так, внесение в среду сальвифолина (60 мкМ) приводит к торможению набухания митохондрий контрольных животных на 79±4,5% и опытных – на 66±4,3% (рис. 2, *3*).

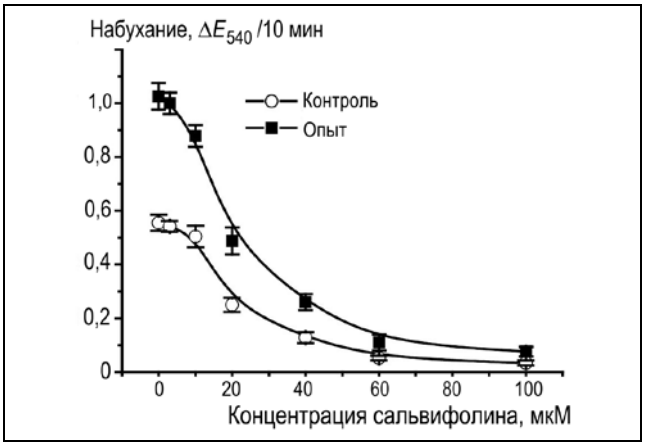

Рис. 3. Действие различных концентраций сальвифолина на Ca^{2+}-зависимое набухание митохондрий сердца интактных (контроль) и крыс с аллоксан-индуцированным диабетом (опыт): $p<0,05$; $n = 6$

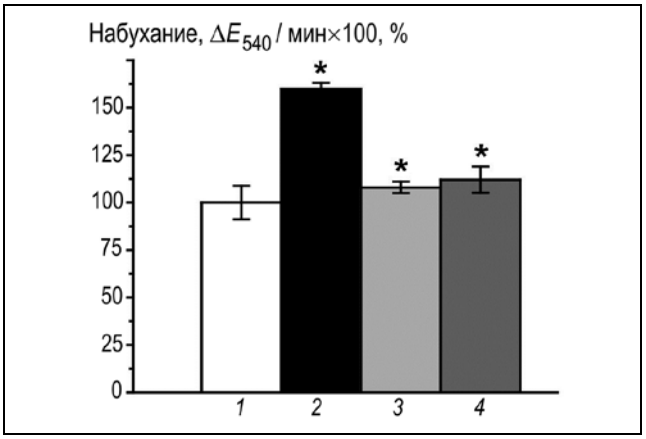

Рис. 4. Действие 8-дневных инъекций инсулина и сальвифолина на состояние mPTP митохондрий сердца крыс с ЭД: *1* – интактные; *2* – контроль (ЭД); *3* – опыт (ЭД+инсулин); *4* – опыт (ЭД+сальвифолин); * – $p<0,01$; $n = 4$

Полученные результаты дают основание предполагать, что сальвифолин, взаимодействуя с mPTP, переводит её в закрытое состояние. Одновременное добавление в среду ЦсА и сальвифолина (10 и 60 мкМ соответственно) ингибирует набухание контрольных и аллоксан-диабетических митохондрий соответственно на 85±3,8 и 77±5,2% (рис. 2, *4*), однако при этом уровень действия самого ЦсА не достигается, что может указывать на конкуренцию за связывание на общем сайте действия обоих ингибиторов. Результаты этой серии экспериментов свидетельствуют о том, что при аллоксан-индуцированном диабете mPTP сердца находится в более открытом по сравнению с контрольными животными состоянии, а сальвифолин, взаимодействуя с компонентами mPTP, переводит её в закрытое состояние.

Изучение концентрационной зависимости действия дитерпеноида на набухание изолированных митохондрий сердца контрольных и опытных животных показало, что сальвифолин дозозависимо ингибирует Ca^{2+}-индуцированное набухание митохондрий сердца обеих групп животных (рис. 3). В концентрации 3 мкМ ингибирующий эффект сальвифолина на Ca^{2+}-индуцированное набухание оказался незначительным. Увеличение концентрации до 10 мкМ приводило к ингибированию набухания митохондрий на 9,2±3,5% у контрольных и 14,4±3,2% – у опытных животных. Дальнейшее увеличение концентрации сальвифолина до 20, 40 и 60 мкМ вызывало ингибирование набухания митохондрий у интактных животных на 55,0±3,0, 77,0±2,7 и 90,5±2,1%, у опытных – на 52,5±5,5, 74,6±3,1 и 89,3±3,3% соответственно. В концентрации 100 мкМ сальвифолин подавлял набухание митохондрий сердца животных интактных и опытных групп практически полностью – 93,4±2,5 и 92,6±2,1% соответственно.

Таким образом, сальвифолин дозозависимо ингибирует набухание митохондрий сердца исследованных групп животных. При этом значение концентрации сальвифолина, вызывающей полумаксимальное ингибирование набухания (IC_{50}), для митохондрий интактной группы составило 20,0±3,5, а опытной – 17,8±2,1 мкМ.

В другой серии *in vivo* экспериментов сравнивали эффекты инъекций сальвифолина и инсулина на состояние mPTP сердца интактных и крыс с ЭД. Результаты экспериментов, приведенные на рис. 4, показывают, что в присутствии в инкубационной среде 10 мкМ Ca^{2+} скорость набухания митохондрий сердца интактных животных (I группа) составила 4,24 (ΔE_{540}/мин×100), а животных с аллоксан-индуцированным диабетом (II группа) – 7,0 (ΔE_{540}/мин×100), т.е. на 65,0±3,2% выше (см. рис. 4). Следовательно, при аллоксан-индуцированном диабете mPTP сердца находится в более открытом состоянии, что указывает на пермеабилизацию митохондриальных мембран при данной патологии. Фармакотерапия в течение восьми дней ЭД инсулином в дозе 0,5 ед/кг массы тела (III группа) и сальвифолином в дозе 3,5 мг/кг массы тела (IV группа) ингибирует, в сравнении с животными II группы, набухание митохондрий в этих условиях на 53±3,0 и 49±6,9% соответственно (см. рис. 4).

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты свидетельствуют об эффективном повреждающем действии ЭД на состояние mPTP сердца крыс: пора при этом переходит в более открытое состояние. При ЭД открывание mPTP сопряжено с активацией процессов ПОЛ в мембранах [2], уменьшением мембранного потенциала и энергетического обмена в митохондриях [1]. В этих условиях сальвифолин, как и ЦсА, ингибирует открывание mPTP в опытах *in vitro* и *in vivo*.
2. Достоверность различий степени ингибирования Ca^{2+}-набухания митохондрий опытных и интактных животных позволяет сделать заключение, что сальвифолин, взаимодействуя с mPTP сердца в условиях эксперимента, корригирует функциональные нарушения митохондриальной поры, вызванные ЭД. Однако его действие на mPTP, вероятнее всего, неспецифическое. В пользу такого заключения свидетельствуют данные об однонаправленном эффекте на пору интактных и животных с аллоксан-индуцированным диабетом, а также тот факт, что равный с ЦсА ингибирующий эффект достигается при 10-кратном избытке сальвифолина (см. рис. 3).
3. При ЭД mPTP сердца крысы функционирует в состоянии высокой проводимости, что вполне может являться одним из механизмов развития диабетической кардиомиопатии, приводящей к повреждению миокарда.
4. Сходное с инсулином дозозависимое действие сальвифолина *in vivo* и прямое влияние на mPTP изолированных митохондрий интактных и опытных животных позволяют полагать, что его стабилизирующий эффект на мембрану митохондрий сердца крыс с ЭД связан с ингибированием mPTP.
5. Способность сальвифолина в условиях *in vitro* и *in vivo* корригировать вызванные ЭД функциональные нарушения митохондрий и PTP позволяет рекомендовать его в качестве потенциального лекарственного средства для профилактики и лечения сахарного диабета, а также сопутствующих кардиомиопатий, обусловленных митохондриальной дисфункцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В. и др.* Сравнительное исследование изменений энергетического метаболизма в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном кардиосклерозе и сахарном диабете // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156. № 8. С. 149–52.
2. *Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю.* Динамика состояния системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита при аллоксановом диабете у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155. № 1. С. 31–5.
3. *Егорова М.В., Афанасьев С.А.* Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26. № 1. С. 22–8.
4. *Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М.* Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // Вестник С.-Петерб. ун-та. 2008. Т.11. № 2. С. 47–52.
5. *Хушбактова З.А., Ташмухамедова М.А., Сыров В.Н. и др.* Влияние сальвифолина на углеводный и липидный обмен в печени крыс в условиях аллоксанового диабета // Украинский биохимический журнал. 1992. Т. 64. № 3. С. 86–91.
6. *Broekemeier K.M., Dempsey M.E., Pfeiffer D.R.* Cyclosporin A is a potent inhibitor of the inner membrane permeability transition in liver mitochondria // J. Biol. Chem. 1989. № 264. P. 7826–7830.
7. *Crompton M., Ellinger H., Costi A.* Inhibition by cyclosporin A of a Ca^{2+}-dependent pore in heart mitochondria activated by inorganic phosphate and oxidative stress // Biochem J. 1988. V. 255, № 1. P. 357–360.
8. *Duchen M.R.* Roles of mitochondria in health and disease // Diabetes. 2004. V. 53. № 1. P. 96–102.
9. *Eshbakova K.A.* Chemical constituents of *Pulicaria gnaphalodes* Boiss // Med. plants. 2011. V. 3. № 2. P. 161–163.
10. *Halestrap A.P., Clarke S.J., Javadov S.A.* Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion – a target for cardioprotection // Card. Res. 2004. V. 61. № 3. P. 372–85.
11. *Halestrap A.P.* What is the mitochondrial permeability transition pore? // J. Mol. Cell. Cardiol. 2009. V. 46. № 6. P. 821–831.
12. *He L., Lemasters J.J.* Heat shock suppresses the permeability transition in rat liver mitochondria // J. Biol. Chem. 2003. № 278. P. 16755–16760.

13. *Li Y., Johnson N., Capano M., et al.* Cyclophilin-D promotes the mitochondrial permeability transition but has opposite effects on apoptosis and necrosis // Biochem. J. 2004. V. 383. № 1. P. 101–109.
14. *Sanchez J.A., Alfonso A., Leirys M., et al.* Spongionella secondary metabolites regulate store operated calcium entry modulating mitochondrial functioning in SH-SY5Y neuroblastoma cells // Cell. Physiol. Biochem. 2015. V. 37. № 2. P. 779–792.

Поступила после доработки 3 октября 2017 г.

For citation: Asrarov M.I., Shkinev A.V., Pozilov M.K., Ergashev N.A., Eshbakova K.A. The effects of the salvifolin on the condition of mitochondrial pore of rat heart with alloxan-induced diabetes. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(2):44–48. **DOI: 10.29296/25877313-2018-02-06**

THE EFFECTS OF THE SALVIFOLIN ON THE CONDITION OF MITOCHONDRIAL PORE OF RAT HEART WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES

© Authors, 2018

M.I. Asrarov
Dr.Sc. (Biol.), Professor, Head of Laboratory of Molecular Biophysics,
A.S. Sadykov Institute of the Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent)
E-mail: asrarov54@mail.ru
A.V. Shkinev
Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist,
A.S. Sadykov Institute of the Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent)
M.K. Pozilov
Junior Research Scientist,
A.S. Sadykov Institute of the Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent)
E-mail: mamurjon2281@mail.ru
N.A. Ergashev
Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist,
A.S. Sadykov Institute of the Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent)
E-mail: nurali7973@mail.ru
K.A. Eshbakova
Ph.D. (Chem.), Senior Research Scientist,
A.S. Sadykov Institute of the Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent)

In vitro and *in vivo* experiments on the effects of the clerodane diterpenoid salvifolin, isolated from Pulicaria salviifolia, on rat heart mitochondrial pore (mPTP) with alloxan-induced diabetes (ED) were investigated. The experiments showed the inhibitory effect of salvifolin on the mPTP of rat hearts, similar to cyclosporine A.

It was found, that the speed of Ca2+-dependent opening of mPTP in rat heart with ED is higher than rat heart mitochondria of the control group, which indicates mPTP's dysfunction of rat heart with ED. In these conditions, pharmacotherapy for 8 days with salvifoline at a dose of 3.5 mg / kg body weight, as well as insulin at a dose of 0.5 ug/kg body weight, transfers to mPTP to the closed state. The stabilizing effect of salvifolin on the mitochondrial membrane of rat heart with ED is probably related to the inhibition of mPTP.

The obtained results show that, with ED mPTP of the rat heart functions in a state of high conductivity, which may be one of the mechanisms of the development of diabetic cardiomyopathy, which leads to myocardial damage. The ability of salvifolin in vitro and in vivo conditions to correct the functional disturbances of mPTP caused by ED allows recommending it as a potential drug means for the prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy, caused by mitochondrial dysfunction.

***Key words**: alloxan-induced diabetes, mitochondria, mPTP, salvifolin.*

REFERENCES

1. Afanas'ev S.A., Kondrat'eva D.S., Egorova M.V. i dr. Sravnitel'noe issledovanie izmenenij jenergeticheskogo metabolizma v kardiomiocitah krys pri postinfarktnom kardioskleroze i saharnom diabete // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2013. T. 156. № 8. S. 149–52.
2. Volchegorskij I.A., Rassohina L.M., Miroshnichenko I.Ju. Dinamika sostojanija sistemy perekisnoe okislenie lipidov – antioksidantnaja zashhita pri alloksanovom diabete u krys // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2013. T. 155. № 1. S. 31–5.
3. Egorova M.V., Afanas'ev S.A. Vydelenie mitohondrij iz kletok i tkanej zhivotnyh i cheloveka: sovremennye metodicheskie priemy // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011. T. 26. № 1. S. 22–8.
4. Obrezan A.G., Bicadze R.M. Struktura serdechno-sosudistyh zabolevanij u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa, diabeticheskaja kardiomiopatija kak osoboe sostojanie miokarda // Vestnik S.-Peterb. un-ta. 2008. T.11. № 2. S. 47–52.
5. Hushbaktova Z.A., Tashmuhamedova M.A., Syrov V.N. i dr. Vlijanie sal'vifolina na uglevodnyj i lipidnyj obmen v pecheni krys v uslovijah alloksanovogo diabeta // Ukrainskij biohimicheskij zhurnal. 1992. T. 64. № 3. S. 86–91.
6. Broekemeier K.M., Dempsey M.E., Pfeiffer D.R. Cyclosporin A is a potent inhibitor of the inner membrane permeability transition in liver mitochondria // J. Biol. Chem. 1989. № 264. P. 7826–7830.
7. Crompton M., Ellinger H., Costi A. Inhibition by cyclosporin A of a Ca^{2+}-dependent pore in heart mitochondria activated by inorganic phosphate and oxidative stress // Biochem J. 1988. V. 255, № 1. P. 357–360.
8. Duchen M.R. Roles of mitochondria in health and disease // Diabetes. 2004. V. 53. № 1. P. 96–102.
9. Eshbakova K.A. Chemical constituents of Pulicaria gnaphalodes Boiss // Med. plants. 2011. V. 3. № 2. P. 161–163.
10. Halestrap A.P., Clarke S.J., Javadov S.A. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion - a target for cardioprotection // Card. Res. 2004. V. 61. № 3. P. 372–85.
11. Halestrap A.P. What is the mitochondrial permeability transition pore? // J. Mol. Cell. Cardiol. 2009. V. 46. № 6. P. 821–831.
12. He L., Lemasters J.J. Heat shock suppresses the permeability transition in rat liver mitochondria // J. Biol. Chem. 2003. № 278. P. 16755–16760.
13. Li Y., Johnson N., Capano M., et al. Cyclophilin-D promotes the mitochondrial permeability transition but has opposite effects on apoptosis and necrosis // Biochem. J. 2004. V. 383. № 1. P. 101–109.
14. Sanchez J.A., Alfonso A., Leirys M., et al. Spongionella secondary metabolites regulate store operated calcium entry modulating mitochondrial functioning in SH-SY5Y neuroblastoma cells // Cell. Physiol. Biochem. 2015. V. 37. № 2. P. 779–792.

УДК 615.32
DOI: 10.29296/25877313-2018-02-07
© Коллектив авторов, 2018

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *RHAPONTICUM UNIFLORUM* (L.) DC. ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

В.Б. Хобракова
д.б.н., доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной фармакологии,
Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (г. Улан-Удэ);
доцент, кафедра общей патологии человека, Бурятский государственный университет (г. Улан-Удэ)
E-mail: val0808@mail.ru

Н.К. Татаринова
аспирант, лаборатория экспериментальной фармакологии,
Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (г. Улан-Удэ)
E-mail: tatarinova-natali@mail.ru

Установлено иммуномодулирующее действие экстракта сухого левзеи одноцветковой *(Rhaponticum uniflorum* (L.) DC при экспериментальной азатиоприновой иммуносупрессии. Показано, что экстракт сухой *R. uniflorum* способен ослаблять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на реакцию гиперчувствительности замедленного типа и антителогенез.

Ключевые слова: *экстракт сухой Rhaponticum uniflorum (L.) DC, иммуномодулирующая активность, иммуносупрессия, азатиоприн, гиперчувствительность замедленного типа, антителообразующие клетки, экдистероиды.*

Для цитирования: Хобракова В.Б., Татаринова Н.К. Иммуномодулирующее действие экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. при экспериментальном иммунодефиците. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(2):49–52. **DOI: 10.29296/25877313-2018-02-07**

Основной задачей экспериментальной фармакологии является разработка новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Одно из актуальных направлений в этой области – поиск новых субстанций для производства иммунотропных лекарственных средств. Это связано, в частности, с установлением ведущей роли иммунной системы в патогенезе многих патологических состояний, а также с широким использованием иммунотропных препаратов в схемах фармакотерапии ряда заболеваний [1]. В этом плане представляют интерес лекарственные средства, созданные на основе растительного сырья [2]. Флора Сибири богата лекарственными растениями, большая часть которых до настоящего времени остается недостаточно исследованной и потенциально является уникальной ресурсной базой для поиска новых фармакологически активных и терапевтически значимых фармацевтических субстанций.

В Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН разработан способ получения экстракта сухого из корневищ и корней левзеи одноцветковой – *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC, представляющего собой сумму экстрактивных веществ: экдистероидов, флавоноидов, полисахаридов, дубильных веществ, фенолкарбоновых, оксикоричных кислот, тритерпеновых сапонинов, кумаринов и др. [3]. Ареал данного вида простирается сплошной полосой от Саян, Прибайкалья и Северной Монголии через Северо-Восточный Китай до Кореи и Дальнего Востока [4]. Извлечения из левзеи одноцветковой широко используются в традиционной медицине Востока. В Монголии водный отвар травы является тонизирующим средством, в китайской медицине корни входят в сборы, используемые как противоопухолевое, противовоспалительное и жаропонижающее средство. Согласно последним данным, из корней этого растения выделено 43 различных соединения, из надземной части – 8 соединений, при этом показано, что спиртовые экстракты и настойки обладают ноотропными, гепатопротекторными свойствами, а фитоэкдистероиды и тиофены – антиоксидантной активностью [4]. Экстракт сухой из корневищ и корней левзеи одноцветковой обладает стресспротективной и антигипоксической активностью [3]. Основными действующими веществами данного растения являются экдистероиды (экдистерон, рапонтистерон, 2-дезокси-20-гидроксиэкдизон) [5] – большой класс полигидроксилированных стероидных соединений, обладающих высокой биологической активностью, в том числе иммуномодулирующими свойствами [6, 7].